

文章编号: 0258-7025(2009)10-2696-04

光动力学疗法与膀胱内灌注化疗治疗膀胱癌 远期疗效比较

方 杰 方祖军 丁 强 张元芳

(复旦大学附属华山医院泌尿外科, 上海 200040)

摘要 选病理分期 T1, T2 的膀胱癌病人 60 例, 随机分成 3 组进行治疗。试验组 A [经尿道膀胱肿瘤切除 (TURBT) + 光动力学治疗 (PDT)] 17 例和试验组 B (TURBT + PDT + 膀胱内灌注化疗) 15 例, 常规治疗对照组 (TURBT + 膀胱内灌注化疗) 28 例。试验组 A 和 B (PDT 组) 在口服光敏剂 CDHS801 (200 mg/50 kg) 24 h 后进行 PDT, 能量密度为 50 J/cm²。72 h 后行 TURBT 手术, 治疗期间不避光。试验组患者分别进行膀胱内灌注化疗或者不进行内膀胱灌注化疗, 对照组按照常规治疗方式进行 TURBT 手术和膀胱内灌注化疗。研究表明, 试验组 A 的患者生活质量显著优于对照组 ($P < 0.05$); 试验组 A 和 B 患者的肿瘤复发率也显著低于对照组 ($P < 0.05$); 而 5 年生存率和肿瘤进展率两项指标试验组与对照组相比无统计学差异。所以, 在治疗 T1, T2 期膀胱癌时, 作为常规手术切除的辅助治疗, 术前进行 PDT 治疗与术后行膀胱内灌注化疗相比, 可能存在肿瘤复发率低、患者生存率以及患者生活质量有所提高的优势。

关键词 医用光学; CDHS801; 光动力学疗法; 膀胱癌; 肿瘤复发率; 肿瘤进展率

中图分类号 TN249; R737.14 文献标识码 A doi: 10.3788/CJL20093610.2696

Long-Term Efficacy Comparison between Photodynamic Therapy and Intravesical Chemotherapy in the Bladder Cancer Treatment

Fang Jie Fang Zujun Ding Qiang Zhang Yuanfang

(Department of Urology, Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract Total 60 patients who are of stage T1 and T2 transitional bladder cancer by cystoscopic examination and consequent biopsy separated are into three groups for each treatment. Photodynamic therapy (PDT) groups include group A and B which consist of 17 and 15 patients, respectively, while a controlled group has 28 patients. The PDT groups don't have PDT until they have oral administration of CDHS801 (200 mg/50 kg) before 24 h. Then, all of them received regional irradiation using semiconductor laser at wavelength of 650 nm, with a power density of 50 J/cm². 72 h later, transurethral resection of bladder tumor (TURBT) was performed without sunlight avoiding step for the purpose of obtaining tumor sample and further pathological analysis. The controlled group were performed routine TURBT. All the patients received intravesical chemotherapy routinely after TURBT, except for the patients in group A. The comparison criteria include of five-year survival rate, quality of life, tumor recurrence and tumor progression. The results show, patients in group A have better response of the question of quality of life than those in group B or controlled group ($P < 0.05$). Both group A and B incidence of tumor recurrence is lower than that of the controlled group ($P < 0.05$), but there is no significant difference of five-year survival rate and tumor progression rate among these three groups. As an assistant therapy of TURBT, photodynamic therapy may be a better alternative than intravesical chemotherapy for it is of more efficacy and safety on the treatment of T1 and T2 transitional bladder cancer.

Key words medical optics; CDHS801; photodynamic therapy; bladder cancer; tumor recurrence; tumor progression

收稿日期: 2009-06-29; 收到修改稿日期: 2009-08-29

基金项目: 国家自然科学基金(30170938)资助课题。

作者简介: 方 杰(1969—), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事膀胱肿瘤和男科疾病等方面的研究。

E-mail: jiefangmd@hotmail.com

导师简介: 张元芳(1940—), 男, 教授, 主要从事泌尿肿瘤方面的研究。E-mail: yuanfang.zhang@yahoo.com.cn

1 引 言

光动力学疗法(PDT)自 20 世纪 70 年代应用于泌尿外科以来一直被视为治疗膀胱癌的潜在最佳方法^[1],尤其是当肿瘤的类型是肌层非浸润性膀胱癌和膀胱原位癌时,理论上效果最佳。而且,理论上 PDT 对于空腔动力器官的生理特点影响小且术后不留疤痕。目前全球的研究热点是应用荧光膀胱镜进行表浅膀胱癌的诊断和治疗。由于 PDT 的研究水平受光敏剂的制约,所以目前国内外有关 PDT 方面的研究重点是新型光敏剂的研制和开发^[2]。我国“七五”攻关项目研发的新型光敏剂“CDHS801(代号)”应用于膀胱癌等恶性肿瘤取得了初步结果^[3~5]。作为常规手术的辅助治疗,本研究比较了 PDT 和膀胱内灌注化疗在治疗 T₁,T₂ 期膀胱癌的远期疗效,尝试采用 PDT 取代膀胱内灌注化疗的可能性。

2 材料和方法

2.1 试验对象

肿瘤分期为 T₁N₀M₀ 和 T₂N₀M₀ 期的膀胱癌病人共计 60 例,随机分成 3 组:试验组 A[经尿道膀胱肿瘤切除(TURBT)+PDT]17 例和试验组 B(TURBT+PDT+膀胱内灌注化疗)15 例,其中 A 组和 B 组男性 29 例,女性 3 例;常规治疗对照组(TURBT+膀胱内灌注化疗)28 例,其中男性 25 例,女性 3 例。平均年龄 64.7 岁。平均病程 4.7 月。基线分析两组均衡性良好。研究开始于 2000 年 1 月,结束于 2003 年 11 月,随访终止时间为 2008 年底。

2.2 入选标准

经膀胱镜、病理证实患有上述病理类型膀胱癌,愿意进行临床研究,无 TURBT 禁忌症。排除标准:实验室肝功能检查值超过正常值上限的 120%,血肌酐在正常值范围以外、有皮肤病史(特别是过敏性皮肤病)的患者,膀胱肿瘤巨大,膀胱镜下估计浸润深度超过 T₂ 期的病例,肿瘤广泛,估计照射点无法定位从而影响疗效判断的以及可能对光敏剂 CDHS801 产生过敏的患者。

2.3 药 品

CDHS801 制剂,其主要成分为脱镁叶绿三酸的钠盐及其聚合物,具有卟啉环结构,叶绿三酸的质量分数大于 60%。剂型为口服肠溶胶囊。保存方法:0~4℃ 冷藏。保存和分装时严格避光。

2.4 激光设备

波长为 650 nm 的半导体激光器和直径 150~200 μm 的光导纤维(美国 Intelite Inc. 公司提供)。

2.5 试验组 A 和 B 组(PDT 组)的治疗过程

在 PDT 治疗前 24 h,温水吞服实验用药 200 mg/50 kg。要求患者避免阳光曝晒。服药 24 h 后经膀胱镜导入光导纤维,将光导纤维的头端对准肿瘤进行照射,能量密度为 50 J/cm²。整个治疗期间不采取避光措施。在接受 PDT 治疗后 72 h 常规切除肿瘤,将切除的肿瘤标本送病理切片。对照组:单纯 TURBT 治疗,不做 PDT 治疗。

2.6 3 组病例的术后治疗

3 组病例都接受长期随访,包括前两年内每 3 个月的常规膀胱镜检查 and 两年后的不定期膀胱镜检查,同时随访胸片(可疑时做肺部 CT)、主要腹腔脏器超声检查以及不定期的膀胱 CT 扫描,以排除局部和远处转移。

B 组和常规对照组病例在术后都进行膀胱内灌注化疗,使用的药物为丝裂霉素每次 40 mg 膀胱内灌注,因研究时间跨度大且医院用药习惯的改变,后期部分病人使用吡柔比星每次 40 mg 膀胱内灌注化疗;A 组不进行膀胱内灌注化疗。

随访观察时间满 5 年以上。

2.7 观察指标

5 年生存率、患者生活质量、肿瘤复发率及肿瘤进展率。

患者生活质量判定方法:在研究的 2 年和 5 年(死亡病例除外),给患者提出如下问题:请您对于您患膀胱癌手术治疗后的生活质量与您患病前和手术前进行比较,并根据比较结果判定现在生活质量是“好”还是“不好”。

肿瘤复发率:2 年以上的复发不计在内。原因:1)随访的技术原因;2)目前国内的膀胱内灌注化疗时间基本为 2 年。

肿瘤进展率:肿瘤复发后作 TURBT,病理结果不再是 T₁,T₂ 和/或出现肿瘤的转移,均被本研究视为肿瘤进展。

2.8 统计方法

对于 2 个样本率的差别进行统计意义检测,行卡方检验(按照四格表的卡方值计算公式)。当理论数 ≤ 5 时,使用卡方校正公式。统计结果的判定:行双侧检验,以 P 值 < 0.05 为存在统计学差异。

3 结 果

3 组患者治疗结果的比较见表 1~4。试验组未出现光敏性皮炎、肝肾功能的异常、膀胱刺激症状或者膀胱挛缩等不良事件,随访过程中试验组未发现具备临床意义的实验室检查异常。

表 1 为 3 组病例患者 5 年生存率比较。

表 1 5 年生存率比较

Table 1 Comparison of five-year survival rate

Group	Five-year survival number	Death number	X^2	P
A	16	1	0.4809	0.4880
B	13	2	0.0025	0.9598
Controlled	23	5		
A&B total	29	3	0.3406	0.5595

表 2 为 3 组病例患者生活质量情况的比较。

表 2 生活质量情况

Table 2 Comparison of the patients' quality of life

Group	Answer "good"	Answer "bad"	X^2	P
A	17	0	19.0600	0
B	6	9	0.1771	0.6739
Controlled	8	20		
A&B total	23	9	9.5466	0.0020

表 3 为肿瘤 2 年复发率的比较。

表 3 肿瘤 2 年复发率的比较

Table 3 Comparison of tumor recurrence incidence

Group	recurrence	non-recurrence	X^2	P
A	2	15	9.7858	0.0018
B	2	13	8.2475	0.0041
Controlled	18	10		
A&B total	4	28	15.0875	0.0001

表 4 为肿瘤进展率的比较。

表 4 肿瘤进展率的比较

Table 4 Comparison of tumor progress incidence

Group	progressed	non-progressed	X^2	P
A&B	2	2	0.0728	0.7874
Controlled	5	13		

4 讨 论

膀胱内灌注化疗的可能机理是利用灌注药物杀灭残存的肿瘤细胞,减少肿瘤的复发,因此是 TURBT 术后的常规治疗方式。但是,近几年的研究表明,对于肌层非浸润性膀胱癌来说,术后即时单次灌注的疗效与每周灌注满 8 周,再每月灌注满 2 年(共计灌注 30 次)的方式来比,可能更加有效。这就提出一个问题,膀胱内灌注化疗的高昂费

用和每一次灌注都需要导尿操作,均给病人带来了经济上的负担和身体上的痛苦^[6]。

国外一些 I~III 期临床研究报道已经证实 PDT 的疗效,近年来荧光膀胱^[7~9]镜用于肌层非浸润性膀胱肿瘤的诊断以及随后指导膀胱肿瘤的切除,其结果比常规方法具有更好的疗效。特别对于膀胱原位癌,在进行全膀胱手术切除膀胱器官之前,完全有必要进行 PDT 的治疗^[10],此类患者甚至可以免除膀胱全切除术。也有多数研究者同意,PDT 可以作为部分难治性的、表浅膀胱肿瘤在全膀胱手术前的一种有效的保留膀胱的尝试手段。有作者提出的判断指标是:PDT 治疗后 18 个月,如果没有复发,那么膀胱就得以保留^[11~13]。

本研究尝试使用光动力学疗法取代膀胱内灌注化疗。研究表明,同样是切除肿瘤,术前使用新型光敏剂 CDHS801 进行 PDT 治疗(A 组和 B 组)与术后的常规膀胱内灌注化疗相比,虽然患者的 5 年生存率和肿瘤的进展率方面治疗组和对照组没有统计学差异,但是无论是 A 组(不灌注)还是 B 组(联合灌注),与对照组相比,其 2 年复发率明显降低。结果证实该治疗方法不但可以取代膀胱内灌注化疗,而且可能存在更好的疗效。同时值得一提的是,对于患者的调查发现,PDT 疗法和膀胱内灌注化疗相比,前者能够大大改善患者的生活质量。这就从另外一个角度表明,PDT 疗法更加容易得到患者的认可。

此外,本研究将 CDHS801 用于膀胱癌的治疗,通过研究证实了该光敏剂是安全的。

由于本研究开始较早,近年来病理学界和泌尿学界对于肌层非浸润性膀胱癌的认识、甚至对于膀胱癌生物学行为、分期分级的认识都有了不少新进展,因此在病理上将 T1 和 T2 期都划入肌层非浸润性膀胱癌似嫌欠严格。而且 PDT 疗法治疗的深度受到激光波长和光敏剂的种类及聚集程度的限制,对于深部肿瘤其疗效必定受到限制^[14]。但是反过来考虑,如果严格 PDT 的适应症,只针对肌层非浸润性膀胱癌进行 PDT 治疗,在 5 年生存率和肿瘤进展率方面倒很有可能得到更好的结果。

5 结 论

在治疗 T1 和 T2 期膀胱癌时,作为常规肿瘤切除的辅助治疗,术前进行 PDT 治疗与术后进行膀胱内灌注化疗相比,PDT 可能存在降低肿瘤复发率和改善患者生活质量的优势。

PDT 在本研究当中,只是 TURBT 的辅助治疗方式。随着其治疗膀胱癌研究的深入,相信该疗法有可能成为治疗表浅膀胱肿瘤的新的“金标准”。

参 考 文 献

- 1 J. J. Schuitmaker, P. Baas, H. L. van-Leengoed *et al.*. Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer[J]. *J. Photochem. Photobiol. B*, 1996, **34**(1): 3~12
- 2 R. Bachor, E. Reich, K. Miller *et al.*. Photodynamic efficiency of liposome-administered tetramethyl hematoporphyrin in two human bladder cancer cell lines[J]. *Urol. Res.*, 1995, **23**(3): 151~156
- 3 Bao Suzhen. The efficacy of PDT (CPD4 acts as photosensitizer) combined with 5-fluorouracil in the treatment of rat transplanted tumor[J]. *Chinese J. Laser Medicine and Surgery*, 1997, **6**(2): 108
包素珍. 叶绿素衍生物 CPD4 光动力学治疗合用 5-氟尿嘧啶对小鼠移植瘤的影响[J]. *中国激光医学杂志*, 1997, **6**(2): 108
- 4 Fang Jie, Fang Zujun, Zhang Yuanfang. CDHS801 as a new photosensitizer in the photodynamic therapy of stage T1 and T2 bladder cancer [J]. *Shanghai Medical Journal*, 2003, **5**: 306~309
方 杰, 方祖军, 张元芳. CDHS801 在光动力学治疗膀胱癌的有效性和安全性研究[J]. *上海医学*, 2003, **5**: 306~309
- 5 Fang Jie, Wang Xiang, Fang Zujun *et al.*. Efficacy of photodynamic therapy on rat bladder cancer model[J]. *Chinese J. Experimental Surgery*, 2002, **11**: 782~784
方 杰, 王 翔, 方祖军等. 大鼠膀胱癌模型的光动力学治疗研究[J]. *中华实验外科*, 2002, **11**: 782~784
- 6 A. Stenzl. Can we still afford bladder cancer? [J]. *Curr. Opin. Urol.*, 2008, **18**(5): 488~492
- 7 P. Jichlinski, G. Wagnieres, M. Forrer *et al.*. Clinical assessment of fluorescence cystoscopy during transurethral bladder resection in superficial bladder cancer[J]. *Urol. Res.*, 1997, **25**(1): S3~6
- 8 J. Schmidbauer, F. Witjes, N. Schmeller *et al.*. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy[J]. *J. Urol.*, 2004, **171**: 135
- 9 H. B. Grossman, L. Gomella, Y. Fradet *et al.*. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer[J]. *J. Urol.*, 2007, **178**(1): 62~67
- 10 T. Uchibayashi, K. Koshida, K. Kunimi *et al.*. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder[J]. *Br. J. Cancer*, 1995, **71**(3): 625~628
- 11 M. Kriegmair, R. Waidelich, W. Lumper *et al.*. Integral photodynamic treatment of refractory superficial bladder cancer [J]. *J. Urol.*, 1995, **154**(4): 1339~1341
- 12 U. O. Nseyo, B. Shumaker, E. A. Klein *et al.*. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder[J]. *J. Urol.*, 1998, **160**(1): 39~44
- 13 U. O. Nseyo, J. DeHaven, T. J. Dougherty *et al.*. Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience[J]. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1998, **16**: 61~68
- 14 M. M. Walther. The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer[J]. *Urol. Clin. North Am.*, 2000, **27**: 163~170